

ШЛЯХИ ФОРМУВАННЯ ЗДОРОВ'Я

УДК 613.268:[159.953+37.015.3]

АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ: РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ И СПОСОБНОСТИ К ОБУЧЕНИЮ

Бабенко Н. А.

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина
Харьков, Украина

Показана важная роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) *n*-3 ряда в обеспечении нормального постнатального развития мозга и реализации поведенческих реакций, а также прямая корреляция дефицита этих жирных кислот со снижением памяти, способности к обучению, нейросенсорными и поведенческими нарушениями. Жирные кислоты *n*-3 ряда являются структурными элементами большинства фосфолипидов мембран нервных клеток, однако наиболее обогащенным *n*-3 ПНЖК липидом является фосфатидилсерин. Важным источником ПНЖК является рыбий жир, содержащий эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Установлено улучшение под влиянием рыбьего жира способности к обучению и памяти. Адекватное возрасту поступление в организм человека и животных *n*-3 ПНЖК является залогом нормального развития и функционирования мозга, а обогащение пищевого рациона рыбьим жиром в старости и в процессе нарушения когнитивных функций может предотвращать развитие патологии нервной системы.

Ключевые слова: рыбий жир; мозг; формирование памяти; способность к обучению.

Показана важлива роль поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) *n*-3 ряду в забезпеченні нормального постнатального розвитку мозку та реалізації поведінкових реакцій, а також пряма кореляція дефіциту цих жирних кислот із погіршенням пам'яті, здатності до навчання, нейросенсорними та поведінковими порушеннями. Жирні кислоти *n*-3 ряду — це структурні елементи більшості фосфоліпідів мембран нервових клітин, однак найбільш збагаченим *n*-3 ПНЖК ліпідом є фосфатидилсерин. Важливим джерелом ПНЖК є риб'ячий жир, що містить ейкозапентаєнову та докогексаєнову кислоти. Установлено, що під впливом риб'ячого жиру спостерігається поліпшення пам'яті та здатності до навчання. Адекватне до віку надходження до організму людини та тварин *n*-3 ПНЖК є запорукою нормального розвитку та функціонування мозку, а збагачення харчового раціону риб'ячим жиром у старості й у процесі погіршення когнітивних функцій може запобігати розвитку патології нервової системи.

Ключові слова: риб'ячий жир; мозок; формування пам'яті; здатність до навчання.

Dietary *n*-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are necessary for normal development of the brain, maintenance of the processes of neuroplasticity, and adequate realization of the processes of learning and memory. *N*-3 PUFAs (docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids) are components of phospholipids of nervous cells. Brain phosphatidylserine is enriched with *n*-3 PUFAs. The fish oil is the main source of *n*-3 PUFAs. Upon the action of docosahexaenoic acid, the fluidity of synaptic membranes increases, which facilitates the process of neurotransmission.

This fatty acid also influences the expression of genes and processes of signal transduction in neurons. It is believed that *n*-3 PUFAs are responsible for neuroprotective action under conditions of traumatic and ischemic damage to the brain and alcohol intoxication. These neuroprotective effects are followed by cognitive functions improvement. These findings suggest an important role of *n*-3 PUFAs in the beneficial action of dietetic fish oil on the brain.

Keywords: fish oil; brain; memory; learning

Алиментарные факторы являются важными модуляторами обмена липидов и функциональной активности различных тканей, органов и систем организма. Среди многочисленных компонентов пищевого рациона особое значение имеют жиры. Недостаточное поступление в организм n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в процессе пренатального и постнатального развития приводит к снижению в фосфолипидах нервной ткани уровня докозагексаеновой кислоты (22:6n-3) [1] и нарушению зрения, когнитивных функций и поведенческих реакций [2–4]. Содержание 22:6n-3 снижается в различных отделах головного мозга в процессе нормального старения организма и в процессе развития нейродегенеративных заболеваний, возникающих в старости. Введение этим больным 22:6n-3 позволяет преодолеть часть симптомов [5], предотвратить развитие патологии дендритов [6] и снизить повреждение нейронов при ишемии мозга [7,8].

Важным источником n-3 ПНЖК в организме является рыбий жир. Известно, что n-3 ПНЖК рыбьего жира оказывают модулирующее действие на сигналинг эйкозаноидов через воздействие на их синтез, метаболизм и биологическую активность [9–13]. Установлено, что липидные рафты мембран являются важной мишенью действия алиментарных n-3 ПНЖК [14, 15]. Среди многочисленных функций жирных кислот особое внимание привлекает их способность регулировать экспрессию генов [16–18].

Nn-3 ПНЖК индуцируют синтез молекулярных разновидностей фосфатидилсерина (ФС) и других фосфолипидов, обогащенных эйкозапентаеновой кислотой (20:5n-3) и 22:6n-3, что лежит в основе их воздействия на физиологические функции различных тканей и клеток. В частности n-3 ПНЖК пищевого рациона воздействуют на многочисленные физиологические процессы: когнитивные функции, зрение, иммуносупрессию и воспаление [19]. 20:5n-3 и 22:6n-3 играют антитромботическую и антиаритмическую роль [20], влияют на перекисное окисление липидов [21–23], а также регулируют обмен глюкозы и липидов в организме [24]. Следует отметить, что ряд эффектов n-3 ПНЖК является строго специфичным. К специфичным эффектам следует отнести значение 22:6n-3 для нормального развития и функционирования центральной нервной системы, роль n-3 ПНЖК в ингибировании синтеза и сигналинга эйкозаноидов и активации NFκB. В то же время действие n-3 ПНЖК на рафты и экспрессию генов происходит в результате повышения в клетках ПНЖК.

Среди липидов биологических мембран наиболее обогащенными n-3 ПНЖК являются ФС. ФС — важный липид нервной ткани, выполняющий целый ряд специфических функций, и это, в первую очередь, связано со значительным количеством входящей в его состав жирной кислоты — 22:6n-3. ФС, благодаря особенностям своей структуры, участвует в таких важных процессах, как нейротрансмиссия [25, 26] и апоптоз [27, 28]. Участие ФС в процессах сигнальной трансдукции во многом связано с его ролью кофактора таких ключевых сигнальных белков, как протеинкиназа C [29,30], нейтральная сфингомиелиназа [31], протеинкиназа cRaf1, Na⁺/K⁺ АТФ-аза [32] и динамин-1 [33].

Недостаточное поступление в организм человека и животных n-3 ПНЖК приводит к нарушению процессов памяти и когнитивных функций организма [34–38]. Среди симптомов недостаточности n-3 ПНЖК — постоянная жажда, частое мочеиспускание, сухость кожи и волос, фолликулярный кератоз. Полагают, что недостаточность n-3 ПНЖК в рационе является фактором риска развития коронарной болезни сердца [39]. Установлено, что для предотвращения возникновения симптомов недостаточности n-3 ПНЖК последние должны составлять не менее 8% от общего количества жирных кислот пищевого рациона.

В настоящее время установлено, что 22:6n-3 абсолютно необходима для развития сенсорных, когнитивных и моторных нейрональных систем в процессе эмбрионального и раннего постнатального онтогенеза [40, 41]. Установлено, что недостаточное поступление в организм человека среднего возраста n-3 ПНЖК может усиливать нарушения когнитивных функций в старости. Установлено, что содержание 22:6n-3 в сером веществе

мозга пациентов с заболеванием Альцгеймера гораздо ниже, чем у нормальных людей этого же возраста. Моделирование заболевания Альцгеймера на мышах позволило установить, что их содержание на пищевом рационе, обедненном n-3 ПНЖК, приводит к потере 80-90% субъединиц p85 α фосфатидилинозитол-3-киназы и постсинаптического белка бредина [42]. Введение в рацион 22:6n-3 полностью предотвращает эти изменения в содержании постсинаптических белков и развитие поведенческих нарушений. Поскольку n-3 ПНЖК являются необходимыми для p85-опосредованного сигналинга инсулина в центральной нервной системе и избирательной защите постсинаптических белков, блокирование этих процессов может играть важную роль в развитии нейродегенеративных процессов, при которых потеря синапсов является критической, особенно, в случае болезни Альцгеймера [42].

Многочисленные эксперименты на грызунах и приматах, с экспериментальным нарушением процессов памяти и способности к обучению, показали, что включение в рацион 22:6n-3 улучшает когнитивные функции. В то же время потребление с пищей 20:5n-3 позволяет подавить провоспалительные процессы, играющие важную роль в процессах нейродегенерации. Клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что появлению симптомов болезни Альцгеймера предшествует состояние хронического воспаления [43].

Диета, обогащенная рыбьим жиром, оказывает значительное влияние на содержание и синтез фосфолипидов в гиппокампе старых 24-месячных крыс, способствуя нормализации возрастных изменений метаболизма одного из основных фосфолипидов мозга – ФС, во многом определяющего структурно-функциональную организацию клеточных мембран и реализацию нейрональных функций [44]. Повышение содержания ФС в гиппокампе старых крыс под влиянием диеты с n-3 полиненасыщенными жирными кислотами рыбьего жира сопровождается значительным улучшением условно-рефлекторной деятельности животных в челночной камере. Скармливание старым животным экзогенного ФС, также как и рыбьего жира, нормализует содержание и обмен ФС в гиппокампе и неокортексе, улучшает память и способность животных к обучению [45, 46]. Введение рыбьего жира или ФС животным сопровождалось снижением количества сочетаний раздражителей до появления первого условного рефлекса активного избегания, повышением на 2-й и 3-й день эксперимента количества активных избеганий электрошокового раздражителя и снижением длительности латентного периода избегания на третий день тестирования по сравнению с контролем. Учитывая тот факт, что важной физиологической функцией ФС (липида, наиболее обогащенного ПНЖК в нервной ткани) является участие в процессах синаптической передачи в мозгу и то, что содержание этого липида в гиппокампе крыс снижается в старости [46], можно полагать, что повышение уровня ФС в гиппокампе старых животных под действием рыбьего жира может являться одной из причин улучшения условнорефлекторной деятельности животных.

Таким образом, n-3 ПНЖК пищи животных и человека являются уникальным классом липидов, которые вызывают глубокие изменения в содержании и структуре фосфолипидов мембран, в синтезе и действии эйкозаноидов, и регулируют активность и содержание факторов транскрипции. N-3 ПНЖК индуцируют синтез молекулярных разновидностей ФС и других фосфолипидов, обогащенных 20:5n-3 и 22:6n-3, что лежит в основе их воздействия на физиологические функции различных тканей и клеток. Известно, что n-3 ПНЖК воздействуют на многочисленные физиологические процессы: когнитивные функции, зрение, иммуносупрессию и воспаление. 20:5n-3 и 22:6n-3 играют антитромботическую и антиаритмическую роль, а также регулируют обмен глюкозы и липидов в организме. Следует отметить, что ряд эффектов n-3 ПНЖК является строго специфичными. К специфичным эффектам следует отнести значение 22:6n-3 для нормального развития и функционирования центральной нервной системы, роль n-3 ПНЖК в ингибировании синтеза и сигналинга эйкозаноидов, и активации NF κ B. Можно полагать, что обогащение пищевого рациона n-3 ПНЖК рыбьего жира, модулируя

метаболизм ФС, процесс высвобождения и экзоцитоза нейромедиаторов, и синаптической передачи, способствуют улучшению когнитивных функций организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schiefermeier M. n-3 deficient and docosahexaenoic acid-enriched diets during critical periods of the developing prenatal rat brain / M. Schiefermeier, E. Yavin // *Journal of lipid research*. – 2002. - Vol. 43. – P. 124–131.
2. Wheeler T. G. Visual membranes: specificity of fatty acid precursors for the electrical response to illumination / T. G. Wheeler, R. M. Benolken, R. E. Anderson // *Science*. – 1975. - Vol. 188. – P. 1312–1314.
3. Reduced G protein-coupled signaling efficiency in retinal rod outer segments in response to n-3 fatty acid deficiency / S. L. Niu, D. C. Mitchell, S. Y. Lim [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2004. - Vol. 279. – P. 31098–31104.
4. Moriguchi T. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration / T. Moriguchi, R. S. Greiner, N. Jr. Salem // *Journal of neurochemistry*. – 2000. - Vol. 75. – P. 2563–2573.
5. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders / M. Martinez, E. Vazquez, M. T. Garcia-Silva [et al.] // *American journal of clinical nutrition*. – 2000. - Vol. 71. – P. 376–385.
6. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model / F. Calon, G. P. Lim, F. Yang [et al.] // *Neuron*. – 2004. - Vol. 43. – P. 633–645.
7. Temporal changes in cerebral antioxidant enzyme activities after ischemia and reperfusion in a rat focal brain ischemia model: effect of dietary fish oil / S. Choi-Kwon, K. A. Park, H. J. Lee [et al.] // *Brain research. Developmental brain research*. – 2004. - Vol. 152. – P. 11–18.
8. The chronic administration of docosahexaenoic acid reduces the spatial cognitive deficit following transient forebrain ischemia in rats / M. Okada, T. Amamoto, M. Tomonaga [et al.] // *Neuroscience*. – 1996. - Vol. 71. – P. 17–25.
9. Sellmayer A. Lipids in vascular function / A. Sellmayer, N. Hrboticky, P. C. Weber // *Lipids*. – 1999. - Vol. 34. – P. 13–18.
10. Hwang D. Fatty acids and immune responses – a new perspective in searching for clues to mechanism / D. Hwang // *Annual review of nutrition*. – 2000. – Vol. 20. – P. 431–456.
11. Fatty acid substrate specificities of human prostaglandin-endoperoxide H synthase-1 and -2. Formation of 12-hydroxy-(9Z, 13E/Z, 15Z)-octadecatrienoic acids from alpha-linolenic acid / O. Laneuville, D. K. Breuer, N. Xu [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 1995. - Vol. 270. – P. 19330–19336.
12. Dietary n-3 fatty acids accelerate catabolism of leukotriene B4 in human granulocytes / C. Von Schacky, R. Kiefl, A. J. Marcus [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 1993. - Vol. 1166. – P. 20–24.
13. Когтева Г. С. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы / Г. С. Когтева, В. В. Безуглов // *Биохимия*. – 1998. - Т. 63, № 1. – С. 6–15.
14. Jump D. B. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids / D. B. Jump // *The journal of biological chemistry*. – 2002. – Vol. 277, №11. – P. 8755–8758.
15. Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts / W. Stillwell, S. R. Shaikh, M. Zerouga [et al.] // *Reproduction, nutrition, development*. – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 559–579.
16. Fernandes G. The effects of dietary lipids on gene expression and apoptosis / G. Fernandes, D. Troyer, C. Jolly // *The proceedings of the nutrition society*. – 1998. – Vol. 57. – P. 543–550.
17. Jump D. B. Regulation of gene expression by dietary fat / D. B. Jump, S. D. Clarke // *Annual review of nutrition* – 1999. - Vol. 19. – P. 63–90.
18. Duplus E. Fatty acid regulation of gene transcription / E. Duplus, M. Glorian, C. Forest // *The journal of biological chemistry*. – 2000. - Vol. 275. – P. 30749–30752.
19. Гаврисюк В. К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине / В. К. Гаврисюк // *Украинский пульмонологический журнал*. – 2001. – № 3. – С. 5–10.
20. Simopoulos A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases / A. P. Simopoulos // *Journal of the American College of nutrition*. – 2002. – Vol. 21, № 6. – P. 495–505.
21. Kim Y. J. Antioxidative and anti-inflammatory actions of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in renal epithelial cells and macrophages / Y. J. Kim, H. Y. Chung // *Journal of medical food*. – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 225–231.
22. Вплив ω -3 поліненасичених жирних кислот на перекисне окиснення ліпідів / Т. В. Кукоба, А. М. Шиш, О. О. Мойбенко [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. — 2005 – Т. 51, № 1. — С. 26–32.
23. Даценко З. М. Антиоксидантна дія фосфоліпідного комплексу, вилученого з морських організмів / З. М. Даценко, О. В. Шахман, В. М. Шумейко // *Український біохімічний журнал*. — 1994. – Т. 66, № 4. – С. 87–95.
24. fatty acids modulate brain glucose transport in endothelial cells of the blood-brain barrier / F. Pifferi, M. Jouin, J. M. Alessandri [et al.] // *The prostaglandins leukotriens and essential fatty acids*. – 2007. - Vol. 77, № 5-6. – P. 279–286.

25. Vannucchi M. G. Decrease of acetylcholine release from cortical slices in aged rats: investigations into its reversal by phosphatidylserine / M. G. Vannucchi, F. Casamenti, G. Pepeu // Journal of neurochemistry. – 1990. - Vol. 55. – P. 819–825.
26. Pepeu G. Effects of phosphatidylserine on cortical acetylcholine release and calcium uptake in adult and ageing rats / G. Pepeu, L. Giovanelli, M. G. Giovannini, F. Pedata // Phospholipid research and the nervous system. Biochemical and molecular pharmacology: [Horrocks L.A., Freysz L., Toffano G., eds]. – Padova: Liviana Press, 1986. – P. 265–71.
27. Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6 n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect / H. Y. Kim, M. Akbar, A. Lau [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2000. - Vol. 275. – P 35215–35223.
28. Docosahexaenoic acid: a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival / M. Akbar, F. Calderon, Z. Wen [et al.] // PNAS. – 2005. - Vol. 102, № 31. – P. 10858–10863.
29. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C / Y. Nishizuka // Science. – 1992. - Vol. 258. – P. 607–614.
30. Bittova L. Roles of ionic residues of the C1 domain in protein kinase C- α activation and the origin of phosphatidylserine specificity / L. Bittova, R. V. Stahelin, W. Cho // The Journal of biological chemistry. – 2001. - Vol. 276. – P. 4218–4226.
31. Tomiuk S. Characterization and subcellular localization of murine and human magnesium-dependent neutral sphingomyelinase / S. Tomiuk, M. Zumbansen, W. Stoffel // The Journal of biological chemistry. – 2000. - Vol. 275. – P. 5710–5717.
32. Nagai Y. An alternative splicing form of phosphatidylserine-specific phospholipase A1 that exhibits lysophosphatidylserine-specific lysophospholipase activity in humans / Y. Nagai, J. Aoki, T. Sato [et al.] // The journal of biological chemistry. – 1999. - Vol. 274. – P. 11053–11059.
33. Phosphorylation of dynamin I on Ser-795 by protein kinase C blocks its association with phospholipids / K. A. Powell, V. A. Valova, C. S. Malladi [et al.] // The journal of biological chemistry. – 2000. - Vol. 275. – P. 11610–11617.
34. Alterations in brain function after loss of docosahexaenoate due to dietary restriction of n-3 fatty acids / N. Jr. Salem, T. Moriguchi, R. S. Greiner [et al.] // Journal of molecular neuroscience. – 2001. - Vol. 16. – P. 299–307.
35. Moriguchi T. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration / T. Moriguchi, R. S. Greiner, N. Jr. Salem // Journal of neurochemistry. – 2000. - Vol. 75. – P. 2563–2573.
36. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system / N. Jr. Salem, B. Litman, H-Y. Kim [et al.] // Lipids. – 2001. - Vol. 36. – P. 945–959.
37. Chronic nutritional deprivation of n-3 alpha-linolenic acid does not affect n-6 arachidonic acid recycling within brain phospholipids of awake rats / M. A. Contreras, R. S. Greiner, M. C. Chang [et al.] // Journal of neurochemistry. – 2000. - Vol. 75. – P. 2392–2400.
38. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans / R. J. Pawlosky, J. R. Hibbeln, J. A. Novotny [et al.] // Journal of lipid research. – 2001. - Vol. 42. – P. 1257–1265.
39. Harris W. S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor / W. S. Harris // Pharmacological research. – 2007. - Vol. 55. – P. 217–223.
40. Kidd P. M. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids / P. M. Kidd // Alternative medicine review. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 207-227.
41. Innis S. M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development / S. M. Innis // The Journal of nutrition. – 2007. – Vol. 137, № 4. – P. 855-859.
42. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model / F. Calon, G. P. Lim, F. Yang [et al.] // Neuron. – 2004. - Vol. 43. – P. 633–645.
43. McGeer P. L. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases / P. L. McGeer, E. G. McGeer // Brain research. Brain research reviews. – 1995. – Vol. 21, № 2. – P. 195–218.
44. Бабенко Н. А. Влияние диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами рыбьего жира, на обмен фосфолипидов и когнитивные функции старых крыс / Н. А. Бабенко, Я. А. Семенова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94, № 12. – С. 1400–1406.
45. Babenko N. A. Effects of exogenous phosphatidylserine on cognitive functions and phospholipid metabolism in the hippocampus of aged rats / N. A. Babenko, Ya. A. Semenova // Neuroscience and behavioral physiology. – 2011. – Vol. 41, № 1. – P. 97–101.
46. Babenko N. A. Effects of long-term fish oil-enriched diet on the sphingolipid metabolism in brain of old rats / N. A. Babenko, Ya. A. Semenova // Experimental Gerontology. – 2010. – Vol. 45. – P. 375–380.